Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Pharmakokinetische Untersuchungen von Sulfadimethoxin und Sulfamethoxypyrazin bei leber- und nierengesunden Probanden sowie Patienten mit Lebercirrhose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig v. Berger
aus Berlin

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0076

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Pharmakokinetische Untersuchungen von Sulfadimethoxin und Sulfamethoxypyrazin bei leber- und nierengesunden Probanden sowie Patienten mit Lebercirrhose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ludwig v. Berger
aus Berlin

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-F. v. Oldershausen
(Professor Dr. Dr. h. c. H.E. Bock)

2. Berichterstatter: Dozent Dr. K.-Fr. Sewing

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Meiner Mutter gewidmet

Herrn Prof. H. E. Bock danke ich für die Möglichkeit, die Untersuchungen in der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. Dipl. Chem. H.-F. Frhr. v. Oldershausen, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab, und Herrn Dr. H. Held gilt mein besonderer Dank für die häufigen Diskussionen, die unterstützenden Hinweise und die praktischen Ratschläge, die meine Arbeit entscheidend beeinflußten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Methodik und Krankengut 2

2.1. Untersuchte Substanzen 2

2.2. Krankengut 2

2.3. Applikationsweise 2

2.4. Gewinnung von Plasmaproben 5

2.5. Gewinnung von Urinproben 5

2.6. Bestimmung der Konzentrationen von SDM bzw. SMP und deren Metabolite in Plasma und Urin 6

2.6.1. Reagentien 6

2.6.2. Enteiweißung des Plasmas 6

2.6.3. Vorbehandlung des Urins 7

2.6.4. Bestimmung der "direkt reagierenden" (freien) Sulfonamidanteile 10

2.6.5. Bestimmung der "gesamt-reagierenden" (totalen) Sulfonamidanteile 12

2.6.6. Bestimmung der nicht mit Chloroform extrahierbaren Sulfonamidfraktion im Urin 12

2.6.7. Zuordnung und Errechnung der Sulfonamidfraktionen im Urin 13

2.6.8. Methodik der chromatographischen Trennung der Metabolite von SMP im Urin 13

2.6.9. Bestimmung der Halbwertszeit von SDM bzw. SMP im Plasma 14

3. Ergebnisse 16

3.1. Halbwertszeiten von SMP und SDM im Plasma 16

3.2. Ausscheidung der SMP-Fraktionen im Urin 22

3.3. Chromatographische Auftrennung der Metabolite des SMP im Urin 26

3.4. Ausscheidung der SDM-Fraktionen im Urin 26

4. Erörterung der Befunde 29

5. Zusammenfassung 36

6. Literaturverzeichnis 37

1. Einleitung

Ein dem Organismus zugeführtes Arzneimittel unterliegt verschiedenen Stoffwechselprozessen, die in Abhängigkeit von der chemischen Struktur der Substanz und der Spezies in qualitativ und quantitativ unterschiedlicher Weise stattfinden. Es findet, wie man es früher bezeichnete, eine "Entgiftung" statt. Die Reaktionen erfolgen mit Hilfe von vorwiegend in der Leber befindlichen Enzymen, die reduzierend, hydroxylierend oder konjugierend wirken. Schwere Leberparenchymschäden gelten daher allgemein als Kontraindikation für die Verabreichung von Medikamenten, deren enzymatischer Abbau in der Leberzelle geschieht.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob bei Patienten mit einer Lebercirrhose die Elimination von zwei Langzeitsulfonamiden eingeschränkt ist. Die bisherigen Untersuchungen von BRODIE et al. (1959), SESSIONS et al. (1954), KUNIN et al. (1959), LAIDLAW et al. (1961) haben bei verschiedenen Arzneimitteln keine einheitlichen Ergebnisse erbracht.

Insbesondere interessierten folgende Fragestellungen über die Elimination von Langzeitsulfonamiden bei Patienten mit Lebercirrhose im Vergleich zu leber- und nierengesunden Probanden:

1. Wieweit verändert sich die Eliminationshalbwertszeit eines Langzeitsulfonamids, das vorwiegend als Glucuronid im Urin ausgeschieden wird?

2. Wieweit verändert sich die Eliminationshalbwertszeit eines Langzeitsulfonamids, dessen Ausseidung zum größten Teil in acetylierter Form im Urin erfolgt?

3. Verändert sich die prozentuale Verteilung der Metabolite von den untersuchten Langzeitsulfonamiden im Urin?

Anschließend sollen die aus den gefundenen Ergebnissen sich ableitenden therapeutischen Konsequenzen für die Anwendung der beiden verwandten Langzeitsulfonamide erörtert werden.

2. Methodik und Krankengut

2.1. Untersuchte Substanzen

Die Versuche wurden durchgeführt: 1. mit dem Langzeitsulfonamid 2-Sulfanilamido-3-methoxypyrazin (SMP), das als Kelfizina R bzw. Longum R im Handel ist und zum überwiegenden Teil als Acetylverbindung im Urin erscheint, 2. mit dem Langzeitsulfonamid 4-Sulfa-2, 6-dimethoxypyrimidin (SDM), das als Madribon R im Handel geführt wird und vorwiegend als Glucuronid ausgeschieden wird. (Siehe Abb. 1)

2.2. Krankengut

Die Elimination von SMP wurde an 8 funktionell leber- und nierengesunden Probanden und 8 Patienten mit einer Lebercirrhose untersucht. (Tab. 1) Die Untersuchungen mit SDM erfolgten an 8 leber- und nierengesunden Patienten und 9 Kranken mit einer Lebercirrhose (Tab. 1).

Die Diagnose Lebercirrhose wurde durch Laparoskopie und Leberbiopsie gesichert. Die Schwere der Erkrankung wurde aus dem klinischen Bild und dem Ausmaß der Leberfunktionsstörungen abgeleitet.

2.3. Applikationsweise

Sowohl SDM+ als auch SMP+ wurde in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht in einer o,9-%igen Kochsalzlösung infundiert. Die Menge der NaCl-Lösung schwankte je nach Körpergewicht zwischen 150 und 250 ml. Die Infusionszeit wurde kurz gehalten (15 bis 45 Minuten).

+) SMP-Trockensubstanz und Ampullen, N_1-Glucuronyl-SMP, N_1-Acetyl-SMP, N_4-Acetyl-SMP wurden freundlicherweise von der Firma Farmitalia GmbH Freiburg/Breisgau, SDM-Trockensubstanz und Ampullen, N_4-Acetyl-SDM von der Firma Hoffmann-La Roche Grenzach zur Verfügung gestellt.

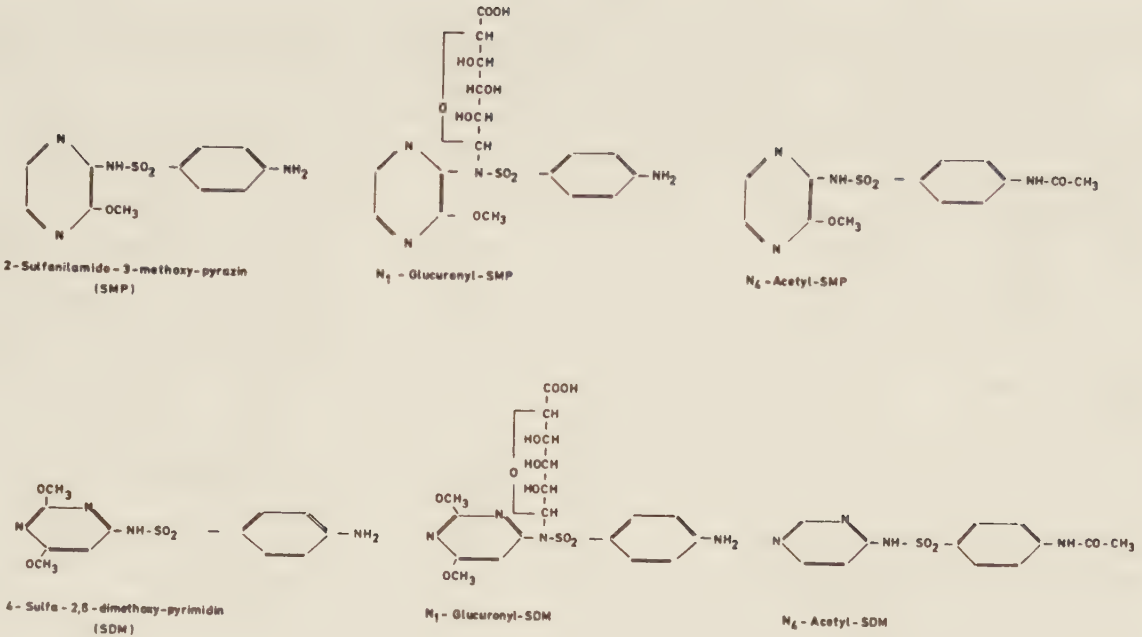

Abb. 1
Strukturformeln der verwandten Langzeitsulfonamide mit den bekannten Metaboliten.

Tabelle 1

Name	Kr.Bl.Nr.	Geb.Datum	Geschlecht	Histol.gesich. Diagnose	Albumin (g)	Bili.ges. (mg%)	t/2 (h)
Klinische Daten der Kranken mit Lebercirrhose, denen 20 mg SMP/kg Köpergewicht infundiert wurden:							
M.H.	116/68	7.04.05	w	+	3,0	1,2	44
J.H.	943/68	1.04.52	w	+	2,3	11,4	49
E.W.	23900	9.07.04	w	+	2,8	1,8	116
G.H.	24026	11.12.16	m	+	2,9	0,5	51
P.D.	640/68	31.03.03	m	+	2,7	0,8	70
H.N.	22013	18.10.21	m	-	2,5	2,1	97
W.E.	903/68	17.09.96	m	+	2,1	0,6	90
W.W.	914/68	30.03.06	m	+	2,6	0,5	74
Klinische Daten der Kranken mit Lebercirrhose, denen 20 mg SDM/kg Körpergewicht infundiert wurden:							
L.M.	571/68	30.04.31	w	+	3,2(3,2)	43,0 (4,3)	11(12)
L.S.	709/68	1.04.25	w	+	3,7	0,6	9
A.L.	24248	7.06.15	w	+	4,1	3,0	26
L.K.	110/68	20.08.12	w	-	3,5	11,4	30
M.D.	24702	23.07.18	w	-	2,3	3,9	13
H.H.	51/68	21.07.38	m	+	3,1	1,3	28
J.S.	28/68	25.07.11	m	+	1,9	4,1	14
H.M.	384/68	31.07.43	m	+	2,1	0,5	25
F.J.	361/68	13.03.09	m	+	2,4	2,5	24

2.4. Gewinnung von Plasmaproben

Blutentnahmen von jeweils 5 ml erfolgten durch Venenpunktion unter Vermeidung der Blutgerinnung direkt vor der Infusion als Leerwert, etwa 6 Stunden nach Beendigung der Infusion und an den folgenden Tagen morgens gegen 9 Uhr. Diese Zeit wurde aus organisatorischen Gründen und zur Ausschaltung von Tagesschwankungen der Sulfonamidblutspiegel gewählt. Die letzte Plutentnahme erfolgte etwa 70 bzw. 120 Stunden nach Beendigung der Infusion von SDM bzw. SMP.
Als Antikoagulans wurde nach der Empfehlung von RIEDER (1959) Kaliumoxalat verwandt. 0,15 ml einer 5-%igen Kaliumoxalatlösung wurden in graduierte Zentrifugenröhrchen pipettiert und anschließend bei 60° C im Trockenschrank getrocknet. Nach Entnahme von 5 ml Blut wurde das Röhrchen mit einem Hartgummistopfen verschlossen und durch mehrmaliges Umschwänken das Kaliumoxalat gelöst, so daß die Konzentration 1,5 mg Kaliumoxalat/ml Blut betrug. Das Blut wurde innerhalb von 2 Stunden nach der Entnahme bei etwa 3000 U/Min 10 Minuten lang zentrifugiert, das Plasma sodann in Polyaethylen-Röhrchen gegeben und die Blutkörperchen verworfen.

Die Sulfonamidkonzentration wurde sofort bestimmt oder das Plasma bei - 27° C bis zu einer späteren Aufarbeitung eingefroren.

2.5. Gewinnung von Urinproben

Vor der Infusion von SMP bzw. SDM wurde frischer Urin für die Leerwertbestimmung gewonnen. Anschließend wurde der Urin über 24 Stunden gesammelt, von den 24-Stundenmengen etwa 20 ml entnommen und in Polyaethylenfläschchen bei - 27° C bis zur Aufarbeitung eingefroren.

Diese Aufbewahrungsart hatte, wie Voruntersuchungen ergaben, keine Veränderungen von SMP bzw. SDM und deren Metabolite im Blut und Urin zur Folge.

2.6. Bestimmung der Konzentrationen von SDM bzw. SMP und deren Metabolite in Plasma und Urin.

Der Nachweis der Sulfonamide und deren Metabolite wurde in einer leicht modifizierten Form nach der von BIEDER (1959) angegebenen Methode ausgeführt, die die von BRATTON und MARSHALL (1939) beschriebene Reaktion zur Grundlage hat: die Sulfonamide werden durch Behandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure in die entsprechende Diazo-Verbindung überführt, die dann durch ein Kupplungsreagenz in einen Farbstoff umgewandelt werden, dessen Konzentration dem Gehalt an Sulfonamid in einer Probe quantitativ entspricht.(Siehe Abb. 2 bis 5)

2.6.1. Reagentien.

1. 4-normale Salzsäure (HCl) p. a.,
2. 20 %ige Trichloressigsäure (CCl_3COOH) p. a.,
3. 0,5 %ige Lösung von Sulfaminsäure (NH_2SO_3H) p. a.,
4. 0,1 %ige Lösung von Natriumnitrit ($NaNO_2$) p. a., die jeden 2. Tag frisch angesetzt und im Kühlschrank aufbewahrt wurde,
5. 0,1 %ige Lösung von α-Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid ($C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$) p. a., die jeden 2. Tag frisch angesetzt und im Kühlschrank aufbewahrt wurde,
6. Chloroform ($CHCl_3$) p. a.,
7. McIlvain-Puffer (pH 5,5) mit der Zusammensetzung: 9,1 g Citronensäure nach Sörensen ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) p. a., 20,2 g Dinatriumphosphat nach Sörensen ($Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$) p. a., Aqua dest. ad 1 Liter,
8. Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,0) bestehend aus: 21,78 g Dinatriumphosphat-Dihydrat ($Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$) p. a., 10,56 Monokaliumphosphat (KH_2PO_4) p. a., Aqua dest. ad 1 Liter.

2.6.2. Enteiweißung des Plasmas.

In einem 30 ml-fassenden, mit eingeschliffenem Glasstöpsel versehenen Glasgefäß wurde 0,5 ml Plasma mit 10 ml Aqua dest. versetzt. Das Glasgefäß wurde sodann für 5 Minuten in ein

kochendes Wasserbad gestellt. Nach rascher Zugabe von 2 ml Trichloressigsäure und unmittelbar anschließender Zentrifugation über 2 Minuten bei ca 4 000 U/Min wurde die überstehende Flüssigkeit in Reagenzgläser, die sich in einem mit Leitungswasser gekühlten Behälter befanden, abgegossen und das Sediment verworfen.

2.6.3. Vorbehandlung des Urins.
Vor der Aufarbeitung wurden jeweils 5 ml der einzelnen Urinproben 15 Minuten bei 3 000 U/Min zentrifugiert. 1 ml des Überstandes wurde mit 24,0 ml Aqua dest. verdünnt.

2.6.4. Bestimmung der "direkt reagierenden" (freien) Sulfonamidanteile.
5 ml der (nach 2.6.2. hergestellten) eiweißfreien Flüssigkeit oder des Urins (nach der unter 2.6.3. angeführten Vorbehandlung) wurden mit 0,5 ml 4n Salzsäure versetzt und gemischt. Nach 3 Minuten wurde 0,1 ml Natriumnitritlösung hinzugegeben und geschüttelt. Nach weiteren 5 Minuten wurde 1,0 ml Sulfaminsäure zugesetzt und nach 10 Minuten langem,dauerndem Schütteln als Kupplungsreagenz 1,0 ml Naphthylaminlösung hinzugegeben. Es entstand eine kirschrote, klare Lösung.
Nach 15 Minuten wurde die Extinktion der Farblösung im Photometer "Eppendorf" gegenüber Luft bei 546 nm bestimmt.
Der Zeitabstand zwischen der Zugabe des Naphthylamins und der Messung wurde auf 15 Minuten festgelegt, weil die Farbreaktion nicht für die Sulfonamide spezifisch ist, sondern nach RIEDER(1959) bei allen Substanzen erfolgt, die eine freie Aminogruppe aufweisen. Als solche Substanzen werden besonders im Urin u. a. Purinbasen wie Adenin, Cytosin, Guanin ausgeschieden (FUNK, 1967), die in einer Menge von 15 bis 60 mg/die von HOPPE-SEYLER und THIERFELDER (1953) nachgewiesen wurden. Die Farbreaktion dieser Substanzen scheint jedoch langsamer zu verlaufen als die Farbreaktion der Sulfonamide, da Vorversuche ergaben, daß die Farbintensität nach der kupplungsreaktion bei SDM bzw. SMP in Wasser gelöst nach 2 Minuten konstant blieb, bei der Reaktion im Plasma nach 10 Minuten den höchsten Extinktionswert hatte.

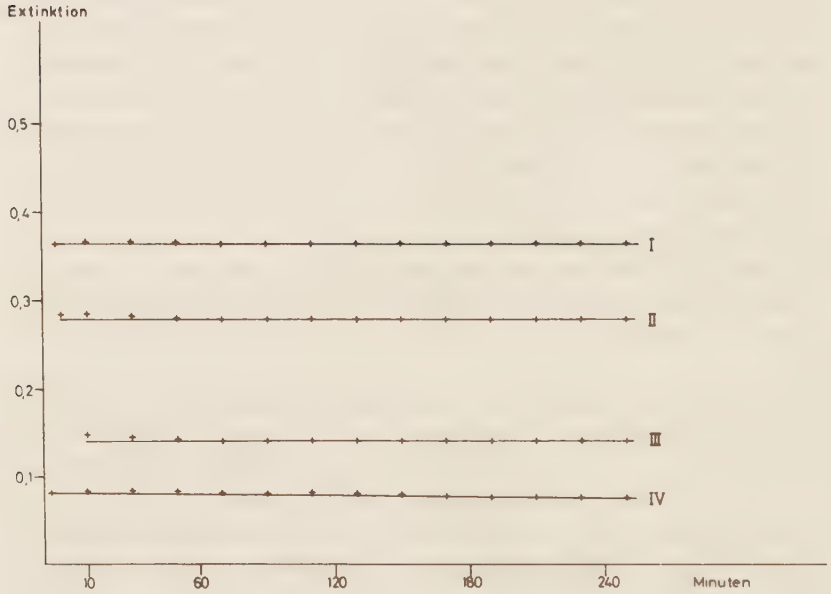

Abb. 6: Veränderung der Extinktion von Sulfonamiden im Serum in Abhängigkeit von der Zeit nach Ende der unter 2.6.4. beschriebenen Reaktion. I. Serum des Patienten P. D. nach Gabe von SMP, II. Serum des Patienten E. E. nach Gabe von SDM, III. Standard mit 1,5 µg SMP/ml, IV. Serum des Patienten P. D. vor Gabe von SMP.

Bei dem Nachweis der direkt reagierenden Sulfonamidanteile im Urin wurde die größte Farbintensität bei einzelnen Proben zu ganz verschiedenen Zeiten erhalten, was auf den unterschiedlichen Gehalt an organischen Substanzen zurückgeführt wurde, die die Bratton-Marshall-Reaktion verzögert eingehen. (Vergl. Abb. 6 und 7) Es ist anzunehmen, daß die Farbreaktion der direkt reagierenden Sulfonamidanteile nach 15 Minuten abgeschlossen ist und daß die weitere Zunahme der Farbintensität aus der Reaktion anderer, in diesem Zusammenhang nicht interessierender Substanzen resultiert.

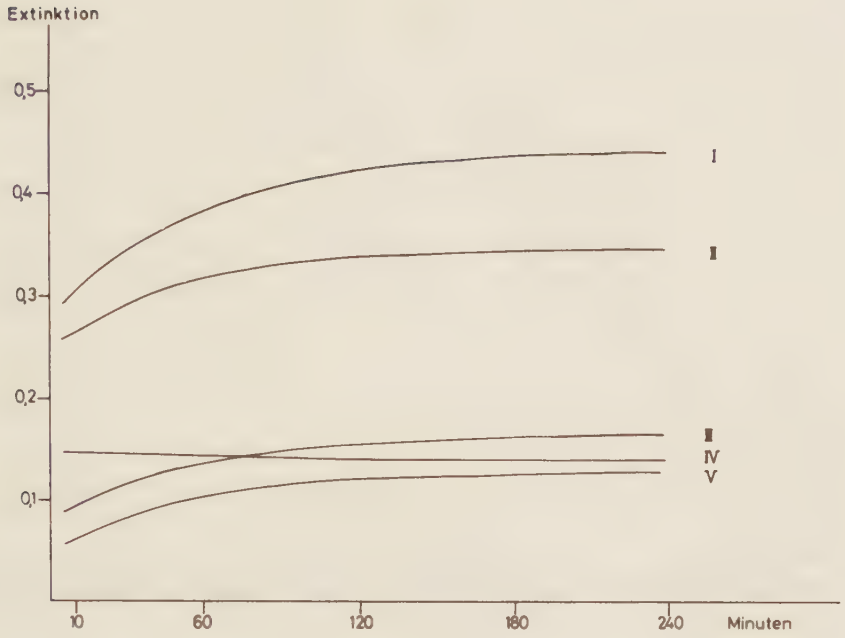

Abb. 7: Veränderung der Extinktion der direkt reagierenden Sulfonamidanteile im Urin in Abhängigkeit von der Zeit nach Ende der unter 2.6.4. beschriebenen Reaktion (Messung am Photometer "Eppendorf" mit Wechselautomat und angeschlossenem Schreiber). I. Urin des Patienten E. E. nach Gabe von SDM, II. Urin des Patienten P. D. nach Gabe von SMP, III. Urin des Patienten E. E. vor Gabe von SDM, IV. Leerwert, V. Urin des Patienten P. D. vor Gabe von SMP.

Der Mittelwert der Extinktionen nach der Farbreaktion bei 22 nicht ausgewählten Probanden ohne Gabe von SDM bzw. SMP betrug 0,072 - 0,009 Einheiten ($x \pm s$).

Abbildung 2
Eichkurve mit SDM nach der unter 2.6.4. beschriebenen Nachweismethode

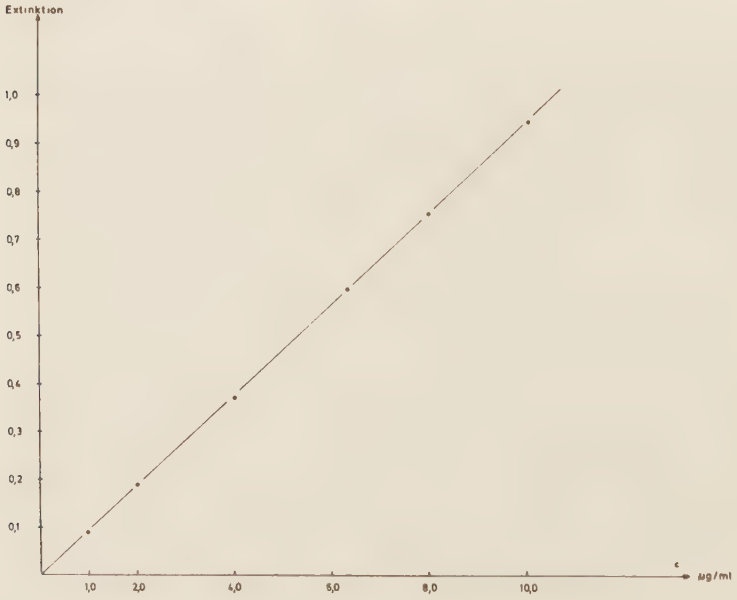

Abbildung 3
Eichkurve mit SDM nach der unter 2.6.5. beschriebenen Nachweismethode

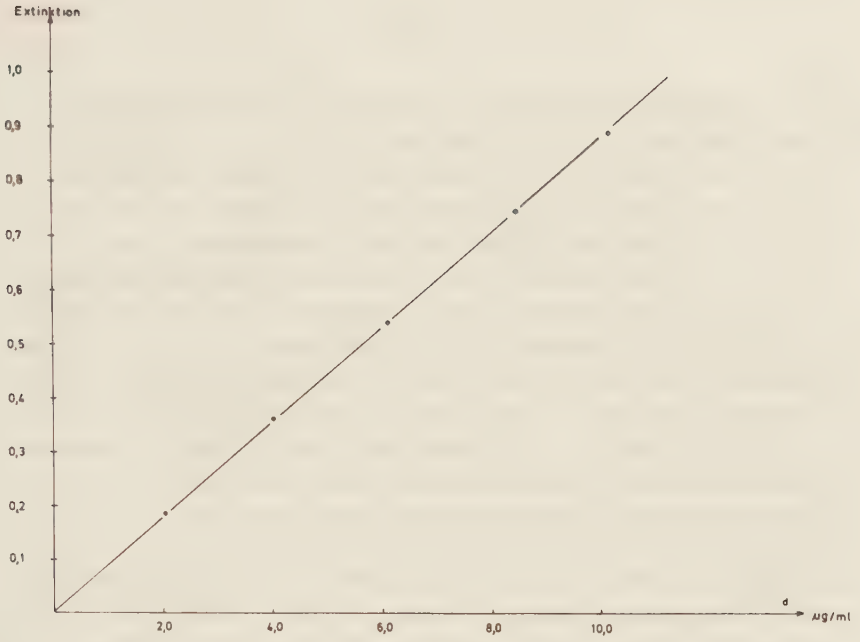

Abbildung 4
Eichkurve mit SMP nach der unter 2.6.4. beschriebenen Methode

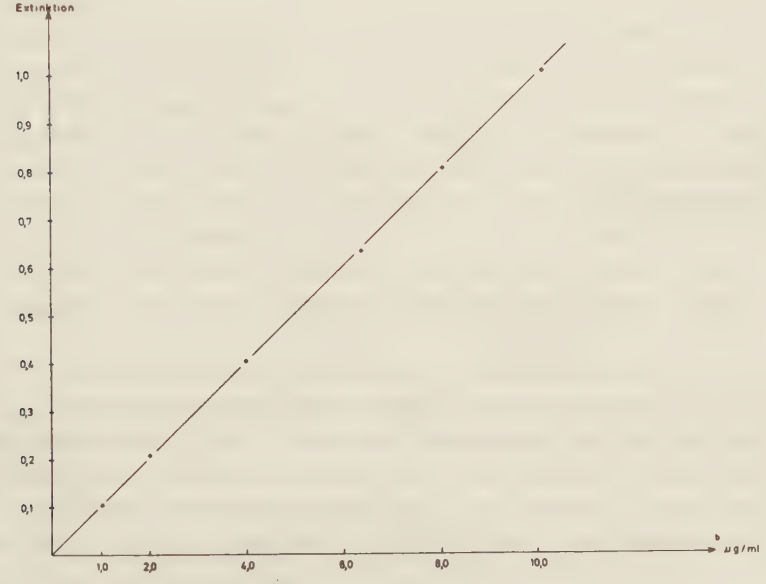

Abbildung 5
Eichkurve mit SMP nach der unter 2.6.5. beschriebenen Nachweismethode

2.6.5. Bestimmung der "gesamtreagierenden" (totalen) Sulfonamidanteile.

5 ml der (nach 2.6.2. gewonnenen) eiweißfreien Flüssigkeit bzw. des vorbehandelten Urins (2.6.3.) wurden in die im Abschnitt 2.6.2. beschriebenen Glasgefäße pipettiert und mit 0,5 ml 4n Salzsäure versetzt. Anschließend wurden die Glasgefäße 60 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad gestellt, die Glasstopfen dabei 3 Minuten lang nur lose aufgesetzt und dann festgedrückt. Wägungen vor und nach dieser Prozedur ergaben keinen Verlust durch Verdampfen. Im Anschluß wurden die Glasgefäße in einem mit Leitungswasser durchströmten Wasserbad gekühlt und danach, wie unter 2.6.4. beschrieben, die Farbreaktion ausgeführt.

2.6.6. Bestimmung der nicht mit Chloroform extrahierbaren Sulfonamidfraktion im Urin.

1 ml Urin wurde nach Zentrifugation mit 11,5 ml Aqua dest. verdünnt. 5 ml des verdünnten Urins wurden in die unter 2.6.2. beschriebenen Glasgefäße pipettiert und mit 5ml einer Pufferlösung versetzt (zur Bestimmung der nicht extrahierbaren SMP-Fraktion wurde Sörensen-Puffer pH 7,0 und zur Bestimmung der SDM-Fraktion McIlvain-Puffer pH 5,5 verwandt). Darauf wurden 10 ml Chloroform hinzugegeben und die Glasgefäße auf einer rotierenden Schüttelmaschine 10 Minuten lang geschüttelt, anschließend zentrifugiert und die Chloroformphase verworfen. Der Rest wurde erneut mit 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Prozedur wurde insgesamt dreimal durchgeführt. 5 ml der danach erhaltenen, wässrigen Phase wurden, wie unter 2.6.4. angegeben, weiterbehandelt.

Vorversuche ergaben, daß nach Lösung bestimmter Mengen von SDM und N_4-Acetyl-SDM bzw. SMP und N_4-Acetyl-SMP am Ende der Extraktion in der wässrigen Phase nur 0 bis 2 % der Ausgangsmenge nachweisbar waren. Auch waren bei chromatographischer Auftrennung (siehe 2.6.8.) einer Urinprobe nach Gabe von SMP im Anschluß an die Extraktion nur das N_1-Glucuronyl-SMP und 2 unbekannte Metabolite aufzufinden.

2.6.7. Zuordnung und Errechnung der Sulfonamidfraktionen im Urin.
Durch die aufgeführten Bestimmungsmethoden wurden folgende Sulfonamidmetabolite erhalten:
nach 2.6.4.: SMP, SMP-Glucuronid und 2 unbekannte Metabolite bzw. SDM und SDM-Glucuronid,
nach 2.6.5.: alle Fraktionen des SMP bzw. SDM,
nach 2.6.6.: SMP-Glucuronid und 2 unbekannte Metabolite bzw. SDM-Glucuronid.
Die einzelnen Metabolite lassen sich rechnerisch ermitteln:
1. SDM: Die Differenz aus der Fraktion SDM mit SDM-Glucuronid und SDM-Glucuronid,
SMP: Die Differenz aus der Fraktion SMP mit SMP-Glucuronid und 2 unbekannten Metaboliten und der Fraktion SMP-Glucuronid mit 2 unbekannten Metaboliten.
2. Acetyl-SDM: Die Differenz aus allen Fraktionen des SDM und der Fraktion SDM mit SDM-Glucuronid,
Acetyl-SMP: Die Differenz aus allen Fraktionen des SMP und der Fraktion SMP mit SMP-Glucuronid und 2 unbekannten Metaboliten.

2.6.8. Methodik der chromatographischen Trennung der Metabolite von SMP im Urin.
Die papierchromatographische Trennung der Metabolite von SMP im Urin wurde nach einer Modifikation der von RIEDER (1966) angegebenen Arbeitsanweisung vorgenommen. Es wurde eine Hydrolyse vorgeschaltet, um auch das Acetyl-SMP sichtbar zu machen.
Das Chromatographiepapier (Schleicher & Schüll 2043 A) wurde in einen frisch hergestellten Puffer von pH 9,8 (30,0 g Na_2CO_3 . 10 H_2O, 10,0 g $NaHCO_3$, Aqua dest. ad 1 Liter) eingetaucht und getrocknet. Zur Trocknung wurde ein elektrischer Heizofen mit Ventilator benutzt. Am unteren Rande wurde ein 15 cm breiter Streifen abgeschnitten. Nebeneinander im Abstand von 3 cm wurden jeweils 1mg N_1-Glucuronyl-SMP, SMP, N_1-Acetyl-SMP, N_4-Acetyl-SMP aufgetragen, außerdem jeweils 0,4 ml Urin des Probanden L.B. vor und 24 Stunden nach oraler Gabe von 3 g SMP. Als Lauf-

mittel wurde n-Butanol p. a., das durch 30 Minuten langes Schütteln mit Aqua dest. gesättigt worden war, verwandt. Nach 10-stündiger Vorsättigung wurden die Substanzen 8 bis 10 Stunden lang absteigend chromatographiert und anschliessend luftgetrocknet. Die beiden Enden des Chromatogramms wurden jeweils zwischen zwei stärkere Holzleisten geklemmt, was die einzelnen Arbeitsgänge erleichterte.
Das trockene Chromatogramm wurde mit 4-normaler Salzsäure durch einen feinen Zerstäuber bis zur gleichmäßigen Durchfeuchtung besprüht und 20 Minuten lang strömendem Wasserdampf ausgesetzt, was zur Hydrolyse des acetylierten SMP führte. Anschließend wurde das Papier getrocknet, dann mit Trichloressigsäure bis zur gleichmäßigen Durchfeuchtung besprüht und 30 Sekunden lang über das aus Natriumnitrit und Schwefelsäure entstehende Gasgemisch gehalten, 1 Minute gewartet und erneut getrocknet. Darauf wurde eine frischangesetzte, 0,5 %ige, wässrige Sulfaminsäure aufgetragen, 1 Minute gewartet und das Chromatogramm wiederum getrocknet.
Als Kupplungsreagenz für die Diazoreaktion wurde eine frischangesetzte, 0,1 %ige Naphthylaminlösung aufgesprüht.
SMP und die Metabolite erschienen als kirschrote Flecken.

2.6.9. Bestimmung der Halbwertszeit von SDM bzw. SMP im Plasma.
Die gefundenen Konzentrationen des SDM bzw. SMP wurden graphisch auf halblogarithmischem Raster zur Zeit aufgetragen (Ordinate logarithmisch: Plasmakonzentrationen in µg/ml, Abszisse arithmetisch: Zeitangabe in Stunden). Es ergaben sich nahezu Geraden, woraus zu schließen ist, daß beide Pharmaka exponentiell aus der Blutbahn eliminiert werden. Wird die Gerade verlängert, so ergibt der Ordinatenwert zum Zeitpunkt t = 0 die fiktive Anfangskonzentration y_o. Der y/2 zugeordnete Wert t ist die Halbwertszeit (HWZ) der Plasmaelimination.
Die HWZ ist direkt abhängig von der Eliminationsgeschwindigkeit, die graphisch durch die Steigung der Geraden wiedergegeben wird. Es gilt somit die Gleichung:

$$(1) \qquad -\frac{dy}{dt} = k_2 \cdot y,$$

wobei k_2 der Eliminationskoeffizient mit der Dimension 1/t und y eine Meßgröße ohne feststehende Dimension sind.

Genauer läßt sich die Steigung, der Eliminationskoeffizient, rechnerisch nach DOST (1968) bestimmen, was besonders bei größerer Streuung der Einzelwerte Vorteile bietet. Dazu wird die Regressionsgerade der natürlichen Logarithmen bestimmt. Die Steigung zwischen zwei Werten ergibt sich aus der Gleichung:

$$(2) \qquad -k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_1 - t_2} .$$

Der Eliminationskoeffizient für die gesamte Blutspiegelkurve ist dann:

$$(3) \qquad \frac{k_2 - k_3 - k_4 - \ldots\ldots - k_n}{n - 1} = k.$$

Die Eliminationshalbwertszeit läßt sich nach der Formel:

$$(4) \qquad t/2 = \frac{\ln 2}{k}$$

errechnen.

3. Ergebnisse

3.1. Halbwertszeiten von SMP und SDM im Plasma.

Nach intravenöser Gabe von 20 mg SDM bzw. SMP pro kg Körpergewicht werden beide Pharmaka exponentiell aus dem Blut eliminiert. (Vgl. Abb. 8 bis 11)
Die graphisch ermittelte Halbwertszeit ($\bar{x} \pm s$) nach Gabe von SMP beträgt für leber- und nierengesunde Probanden 67 ± 5 Stunden. Die Schwankungsbreite liegt zwischen 49 und 86 Stunden. Mit Hilfe der unter 2.6.9. angegebenen Formel wird die HWZ rechnerisch mit 60 ± 12 Stunden und die Schwankungsbreite mit 47 bis 86 Stunden bestimmt (Vgl. Tab. 3 und Abb. 8).

Bei Patienten mit Lebercirrhose beträgt die HWZ für SMP graphisch 80 ± 10 Stunden mit einer Schwankungsbreite von 47 bis 116 Stunden. Rechnerisch lassen sich für die HWZ 74 ± 15 Stunden und die Schwankungsbreite von 49 bis 97 Stunden ermitteln. (Vgl. Tab. 3 und Abb. 9)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der HWZ für die Gruppe der lebergesunden Probanden und der Gruppe der Kranken mit Lebercirrhose ist nicht festzustellen.

Die HWZ für SDM betrug bei der Gruppe der leber- und nierengesunden Probanden bei graphischer Ermittlung 33 ± 7 Stunden ($\bar{x} \pm s$). Die Werte lagen zwischen 27 und 48 Stunden. Bei Errechnung der HWZ beträgt der Mittelwert 33 und die Standardabweichung 11 Stunden. Die HWZ liegen zwischen 23 und 50 Stunden. (Vgl. Tab. 2 und Abb. 10)

Die HWZ für SDM bei der Gruppe der Patienten mit Lebercirrhose wird graphisch mit 23 ± 7 Stunden ermittelt. Die kürzeste HWZ betrug 9 Stunden, die längste 30 Stunden. Rechnerisch wird die HWZ mit 20 ± 8 Stunden bestimmt mit einer Schwankungsbreite von 9 bis 30 Stunden. (Vgl. Tab. 2 und Abb. 11)

	N	$t_{1/2}$ $\bar{x}$	S	SCHWANKUNGS-BREITE	VERHÄLTNIS	p
GESUNDE	8	60 h	± 12 h	47 - 86 h	1 : 1,8	>0,05
KRANKE MIT LEBER-CIRRHOSE	8	74 h	± 15 h	44 -116 h	1 : 2,6	

Tab. 3

Halbwertszeiten und Schwankungsbreite der Plasmakonzentrationen von SDP bei leber- und nierengesunden Probanden und Patienten mit Lebercirrhose.

	N	$t_{1/2}$ $\bar{x}$	S	SCHWANKUNGS-BREITE	VERHÄLTNIS	p
GESUNDE	8	33 h	± 11 h	23 - 50 h	1 : 2,2	< 0,01
KRANKE MIT LEBER-CIRRHOSE	9	20 h	± 8 h	9 - 30 h	1 : 3,3	

Tab. 2

Halbwertszeiten und Schwankungsbreite der Plasmakonzentrationen von SDM bei leber- und nierengesunden Probanden und Patienten mit Lebercirrhose.

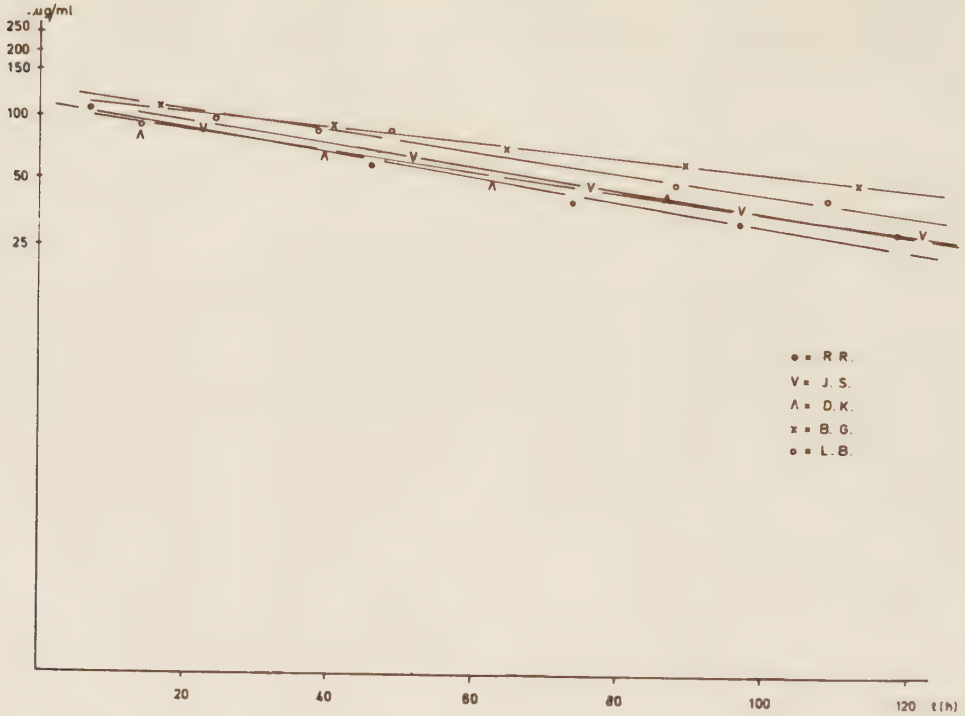

Abb. 8
Konzentrationen von SMP und Metaboliten ("gesamtreagierendes" SMP) im Plasma von leber- und nierengesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht.

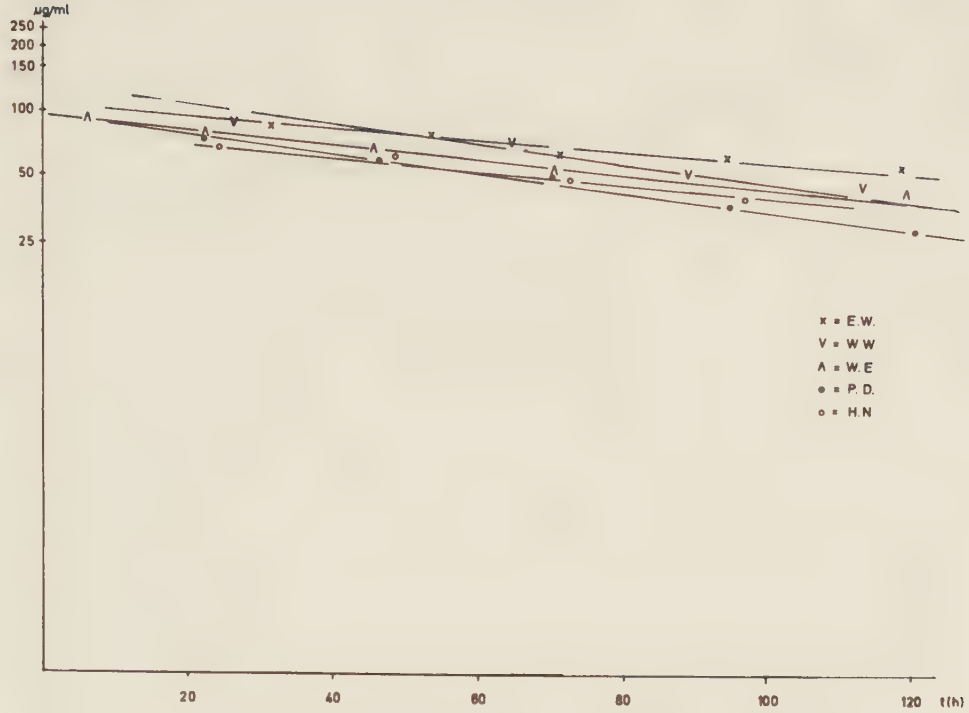

Abb. 9
Konzentrationen von SMP und Metaboliten ("gesamtreagierendes" SMP) im Plasma von Kranken mit Lebercirrhose nach einmaliger Gabe von 20 mg SMP/kg Körpergewicht.

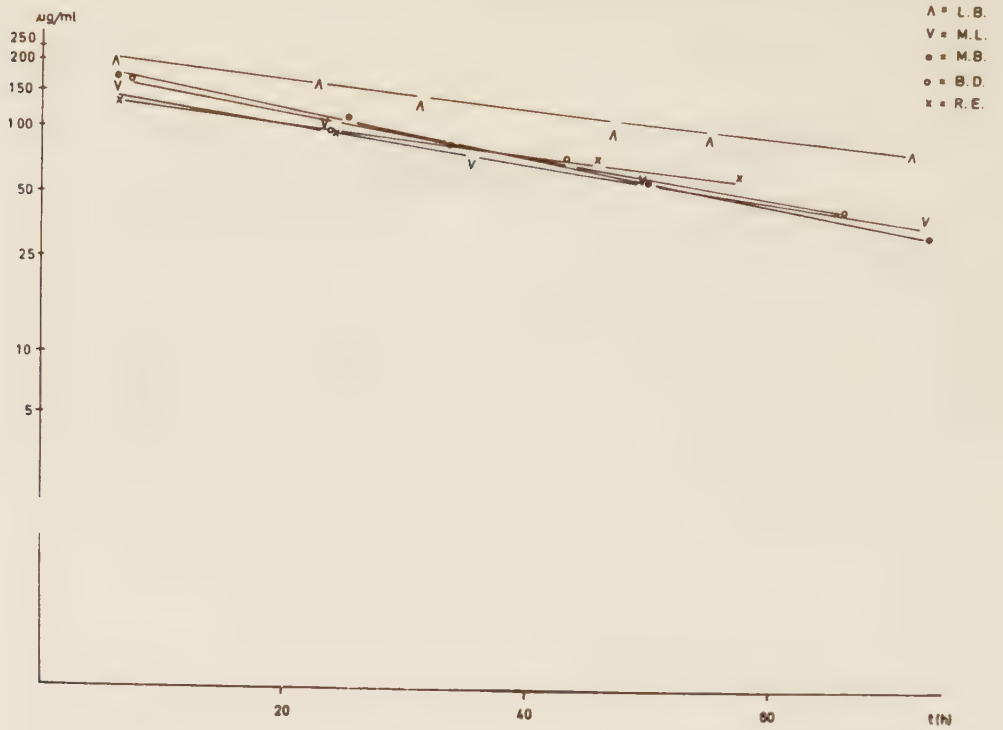

Abb. 10
Konzentrationen von SDM und Metaboliten ("gesamtreagierendes" SDM) im Plasma von leber- und nierengesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 20 mg SDM/kg Körpergewicht.

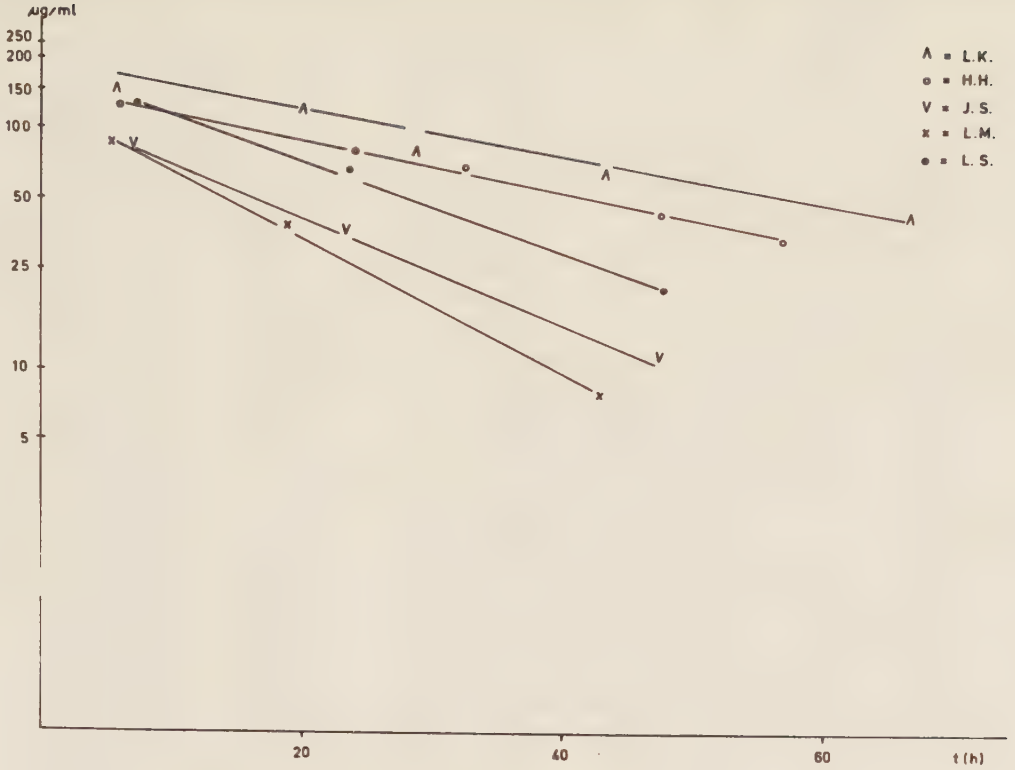

Abb. 11
Konzentrationen von SDM und Metaboliten (" gesamtreagierendes"SDM) im Plasma von Kranken mit Lebercirrhose nach einmaliger Gabe von 20 mg SDM/kg Körpergewicht.

Die Differenz der Mittelwerte der HWZ für SDM bei lebergesunden Probanden und Kranken mit Lebercirrhose ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}05$ zu sichern.

3.2. Ausscheidung der SMP-Fraktionen im Urin

Bei leber- und nierengesunden Probanden wird im Mittel ($\bar{x} \pm s$) über 5 Tage 74 ± 14 % Acetyl-SMP, 14 ± 12 % unverändertes SMP und 12 ± 7 % SMP-Glucuronid sowie zwei bisher unbekannte Metabolite ausgeschieden. Der relative Anteil an Acetyl-SMP nimmt im Laufe der 5 Tage von 63 ± 23 % am 1. Tage bis 80 ± 7 % am 5. Tage zu. Der relative Anteil des unveränderten SMP und des SMP-Glucuronids mit den beiden unbekannten Metaboliten wird in dieser Zeitspanne geringer. Abb. 12 und Tab. 4 zeigen den prozentualen Anteil der Metabolite im 24-Stundensammelurin über 5 Tage nach Gabe von SMP.

Im Vergleich hierzu ist bei Patienten mit Lebercirrhose der prozentuale Anteil des acetylierten SMP mit einem Mittelwert über 5 Tage von 87 ± 13 % deutlich erhöht. Es läßt sich wie bei der Vergleichsgruppe eine Steigerung des relativen Anteils an Acetyl-SMP feststellen, die am 1. Tage 71 ± 19 %, am 3. Tage 92 ± 7 % und am 5. Tage 93 ± 6 % beträgt.

Vergleicht man die Mittelwerte der Prozentsätze der ausgeschiedenen Metabolite in den beiden Gruppen miteinander, so ergeben sich bei allen drei Fraktionen signifikante Unterschiede ($p < 0{,}01$). Bei einem Vergleich der Urinausscheidung an den einzelnen Tagen zwischen den leber- und nierengesunden Probanden und den Patienten mit Lebercirrhose lassen sich signifikante Differenzen der Mittelwerte für die Fraktion des Acetyl-SMP vom 2. bis 5. Tage ($p < 0{,}01$) und für die Fraktion des SMP-Glucuronids einschließlich der beiden unbekannten Metabolite am 2. und 3. Tage ($p < 0{,}05$) nachweisen.

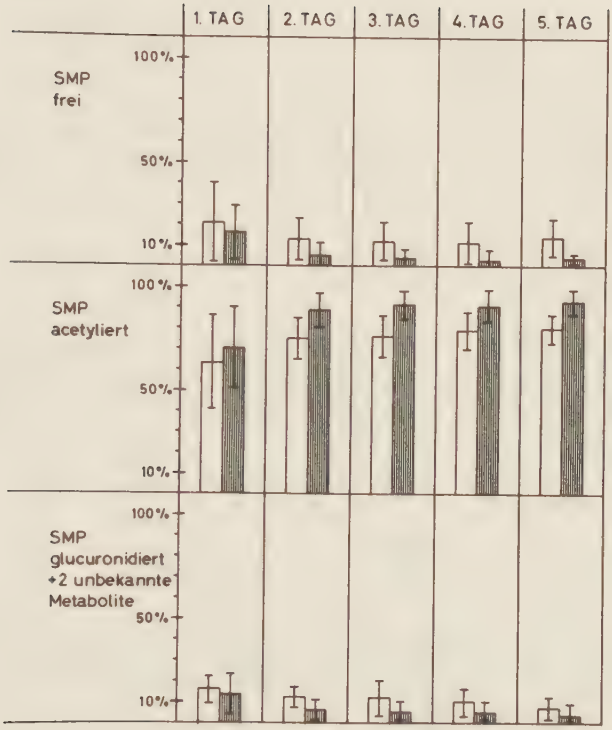

Abbildung 12

Prozentuale Verteilung der SMP-Metabolite im Urin bei leber- und nierengesunden Patienten (helle Säulen) und bei Kranken mit Lebercirrhose (schraffierte Säulen). Es wurden am 1. Tag 20 mg/kg Körpergewicht infundiert. Angegeben sind $\bar{x} \pm s$.

	Freies Sulfonamid in %	p(I/II)	Acetyliertes Sulfonamid in %	p(I/II)	Mit $CHCl_3$ nicht extrahb. Fraktion in %	p(I/II)
SMP						
I. Kranke mit Lebercirrhose (n = 8)						
1. Tag	16,1 ± 12,9	>0,05	70,5 ± 19,3	>0,05	13,5 ± 9,7	>0,05
2. Tag	5,3 ± 6,1	>0,05	88,7 ± 8,2	<0,01	6,0 ± 5,0	<0,05
3. Tag	4,0 ± 4,2	>0,05	91,6 ± 6,9	<0,01	4,5 ± 4,4	<0,05
4. Tag	3,2 ± 4,9	>0,05	91,3 ± 7,2	<0,01	5,4 ± 4,8	>0,05
5. Tag	3,7 ± 2,7	>0,05	92,9 ± 5,8	<0,01	3,5 ± 4,1	>0,05
II. Funktionell Lebergesunde (n = 8)						
1. Tag	20,7 ± 18,9		63,3 ± 22,5		16,0 ± 6,6	
2. Tag	13,1 ± 10,2		75,0 ± 10,2		11,8 ± 5,1	
3. Tag	11,9 ± 9,3		76,1 ± 10,2		12,0 ± 7,7	
4. Tag	11,5 ± 10,0		78,8 ± 9,1		9,7 ± 6,5	
5. Tag	13,8 ± 9,0		79,5 ± 7,0		6,7 ± 5,3	
SDM						
I. Kranke mit Lebercirrhose (n = 9)						
1. Tag	13,7 ± 7,1	>0,05	24,5 ± 15,4	<0,05	61,8 ± 10,2	<0,05
2. Tag	12,2 ± 9,6	>0,05	27,4 ± 13,4	>0,05	60,3 ± 9,5	>0,05
3. Tag	13,4 ± 7,8	>0,05	37,1 ± 14,1	>0,05	49,3 ± 9,6	>0,05
II. Funktionell Lebergesunde (n = 8)						
1. Tag	14,7 ± 9,3		11,6 ± 6,8		74,0 ± 10,2	
2. Tag	12,8 ± 6,3		22,2 ± 10,9		65,0 ± 8,4	
3. Tag	12,1 ± 7,8		23,6 ± 11,4		64,3 ± 11,9	

Tabelle 4/5

Prozentuale Verteilung der Metabolite von SMP (oben) und von SDM (unten) im Urin von Kranken mit Lebercirrhose und leber- nierengesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 20 mg SMP bzw. SDM / kg Körpergewicht.

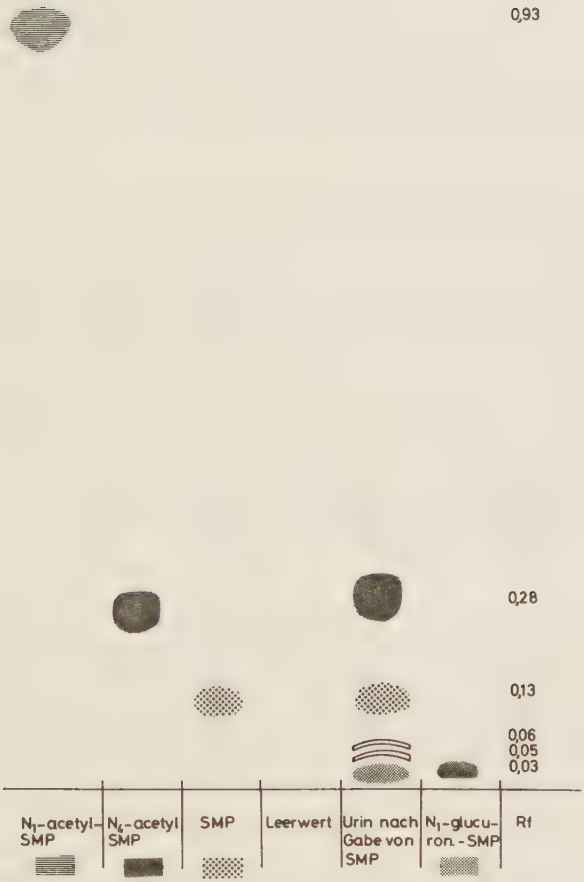

Abbildung 14

Chromatogramm eines Urins des Patienten L.B. nach oraler Gabe von 3 g SMP mit synthetischen Metaboliten als Vergleichssubstanzen. (Laufmittelsystem nach 2.6.8.)

3.3. Chromatographische Auftrennung der Metabolite des SMP im Urin

Nach Gabe von 3 g SMP oral finden sich bei der Auftrennung einer nach 12 Stunden entnommenen Probe Urin neben dem unveränderten SMP 4 Metabolite. In dem unter 2.6.8. beschriebenen Laufmittelsystem sind die Rf-Werte für: SMP 0,13, N_4-acetyl-SMP 0,28, N_1-glucuronyl-SMP 0,03 und zwei unbekannte Metabolite 0,05 und 0,06.

3.4. Ausscheidung der SDM-Fraktionen im Urin

Die leber- und nierengesunden Probanden scheiden im Mittel ($\bar{x} \pm s$) über 3 Tage 68 ± 11 % SDM-Glucuronid, 13 ± 8 % unverändertes SDM und 19 ± 11 % Acetyl-SDM aus. Der prozentuale Anteil an der Gesamtausscheidung des Acetyl-SDM nimmt von 12 ± 7 % am 1. Tage, 22 ± 11 % am 2. Tage auf 24 ± 11 % am 3. Tage zu. Indes nimmt der relative Anteil des unveränderten SDM von 15 ± 9 % am 1. Tage, 13 ± 6 % am 2. Tage auf 12 ± 8 % am 3. Tage sowie der Anteil an SDM-Glucuronid 75 ± 10 % am 1. Tage, 65 ± 8 % am 2. Tage auf 64 ± 12 % am 3. Tage ab. (Vgl. Abb. 13 u. Tab. 5)

Bei den Patienten mit Lebercirrhose wird im Mittel über 3 Tage anteilmäßig 29 ± 15 % Acetyl-SDM, 13 ± 8 % unverändertes SDM und 58 ± 11 % SDM Glucuronid im Urin ausgeschieden. Im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Probanden wird signifikant mehr Acetyl-SDM ($p < 0,05$) und weniger SDM-Glucuronid ($p < 0,01$) ausgeschieden. Der relative Anteil an unverändertem SDM im Urin ist in beiden Gruppen nahezu gleich.

In der Gruppe der Patienten mit Lebercirrhose nimmt ebenso der prozentuale Anteil des Acetyl-SDM von 25 ± 15 % am 1. Tage über 27 ± 13 % am 2. Tage auf 37 ± 14 % am 3. Tage zu, während bei nahezu konstantem Anteil an unverändertem SDM das SDM-Glucuronid von 62 ± 12 % am 1. Tage über 60 ± 12 % am 2. Tage auf 50 ± 10 % am 3. Tage abnimmt.

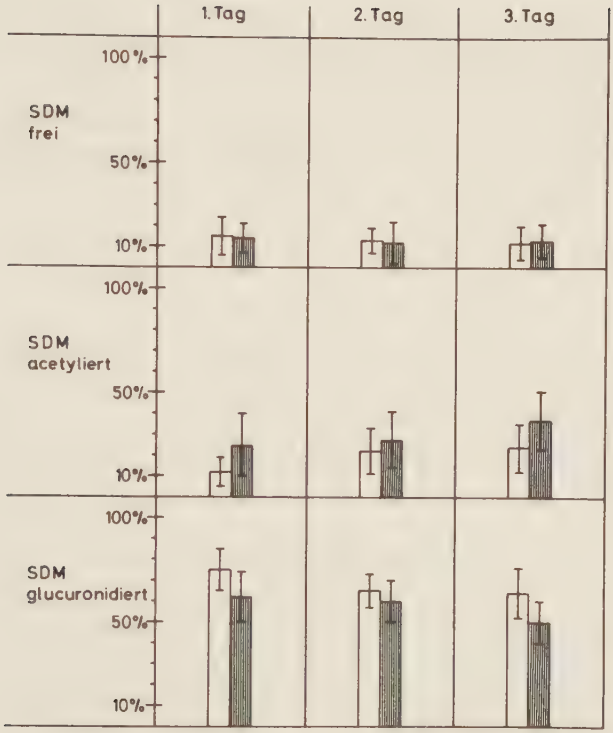

Abbildung 13

Prozentuale Verteilung der SDM-Metabolite im Urin bei leber- und nierengesunden Patienten (helle Säulen) und bei Kranken mit Lebercirrhose (schraffierte Säulen). Es wurden 20 mg/kg Körpergewicht SDM infundiert. Angaben in $\bar{x} \pm s$.

Abb.13 veranschaulicht die prozentualen Anteile der Metabolite im 24-Stundensammelurin über 3 Tage nach Gabe von SDM.

Vergleicht man die Prozentanteile der ausgeschiedenen Metabolite an den einzelnen Tagen zwischen der Gruppe der leber- und nierengesunden Probanden und der Gruppe der Kranken mit Lebercirrhose, so ist bei den Kranken mit Lebercirrhose die Ausscheidung von Acetyl-SDM nur am 1. Tage signifikant erhöht ($p < 0{,}05$) und die Ausscheidung von SDM-Glucoronid signifikant vermindert ($p < 0{,}05$).

4. Erörterung der Befunde

Die Konzentration eines Arzneimittels im Blut zu einem bestimmten Zeitpunkt und damit auch die HWZ hängt von der Invasion und Elimination ab. Der Einfluß dieser Faktoren auf die Konzentration im Blut ist von der Applikationsart, den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Pharmakons und dem Zeitpunkt der Untersuchung abhängig. Meist wird die Konzentration bei einmaliger Verabreichung eines Medikamentes zu Beginn vorwiegend von der Invasion bestimmt. Dann wird der Einfluß der Invasion zunehmend geringer, während die Elimination an Bedeutung gewinnt.

Resorption und Verteilung der Substanz in den einzelnen Geweben sind für die Invasion von entscheidender Bedeutung. Die Resorptionszeit entspricht bei intravenöser Verabreichung der Injektionszeit. Die Verteilung der Substanz ist abhängig von der Kreislaufzeit, der Diffusionszeit in die extravasalen Flüssigkeitsräume und die für die einzelnen Arzneimittel unterschiedlichen Vorgänge der Bindung insbesondere an Proteine und Lipoide.

In den hier dargestellten Untersuchungen ist die erste Bestimmung der Sulfonamidkonzentrationen im Plasma frühestens 6 Stunden nach Beendigung der Infusion von SDM bzw. SMP durchgeführt worden, so daß anzunehmen ist, daß die Verteilungsvorgänge abgeschlossen waren. Für den Verlauf der Blutspiegelkurve der beiden Sulfonamide ist daher dann die Elimination ausschlaggebend.

Die Ergebnisse zeigen, daß SDM und SMP in Übereinstimmung mit DOST und GLADTKE (1969) exponentiell aus dem Blut eliminiert werden (vgl. Abb. 8 bis 11).

Die rechnerisch ermittelte Eliminationshalbwertszeit für SMP bei leber- und nierengesunden Probanden betrug 60 Stunden in Übereinstimmung mit den Bestimmungen von KRÜGER-THIEMER (1965a). SERENI (1968) fand einen Wert von 63,3 Stunden, BERLIN (1964) von 65 Stunden. Bei Patienten mit Lebercirrhose war die HWZ auf 74 Stunden

verlängert, wobei die starke Schwankungsbreite von 49 - 94 Stunden zu beachten ist. Ein signifikanter Unterschied der HWZ zwischen der Gruppe der leber- und nierengesunden Probanden und der Gruppe der Patienten mit Lebercirrhose war nicht zu errechnen ($0,1 > p > 0,05$). Doch ließe sich möglicherweise eine Signifikanz bei einer größeren Zahl der Probanden sichern.

Die HWZ für SDM bei rechnerischer Bestimmung betrug in der Gruppe der gesunden Probanden 33 Stunden. KRÜGER-THIEMER u. BÜNGER (1965 b) ermittelten 41 Stunden. Patienten mit Lebercirrhose wiesen eine im Mittel signifikant ($p < 0,01$) kürzere HWZ von 23 Stunden auf. Es bleibt offen, warum die HWZ von SDM bei Kranken mit Lebercirrhose vermindert ist. Auffallend war, daß 3 Patienten mit einer dekompensierten Lebercirrhose eine besonders geringe HWZ von 11, 13, und 14 Stunden aufwiesen. Die kürzeste HWZ von 9 Stunden fand sich jedoch bei der Patientin L.S. mit einer kompensierten Lebercirrhose.

Die Elimination eines Pharmakons wird unter der Voraussetzung, daß der Stoff nicht in körpereigene Substanzen überführt oder irreversibel gebunden wird, vor allem durch folgende Faktoren beeinflußt: 1. die Art und die Kapazität der Ausscheidungsorgane wie Galle, Niere, Darm, Haut, Lunge, 2. den Stoffwechsel, dem das Arzneimittel bis zur Ausscheidung unterliegt, 3. den Umfang und die Stärke des Bindungsvermögens des Pharmakons und / oder seiner Metabolite an Serumalbumin oder andere Substanzen des Körpers.

Die Einschränkung der Ausscheidungsfunktion der Leber und Galle für SDM, SMP und deren Metabolite bei Patienten mit Lebercirrhose dürfe keine erhebliche Rolle spielen. MILBURN et al. (1967) zeigten, daß bei Ratten die Sulfonamide und deren Metabolite nur zu einem geringen Teil über die Galle eliminiert werden. Zudem fand sich bei den untersuchten Patienten keine Relation zwischen dem Serumbilirubingehalt und der Dauer der HWZ. Zeichen einer Niereninsuffizienz waren bei den Kranken mit Lebercirrhose nicht festzustellen.

Die untersuchten Langzeitsulfonamide SDM und SMP werden in überwiegendem Maße als Metabolite, zum geringeren Teil unverändert im Urin ausgeschieden. SMP findet sich im Urin zum größten Teil als Acetyl-SMP, während SDM im Urin vorwiegend als Glucuronid nachweisbar ist.

Die Acetylierung von körpereigenen Substanzen und Fremdstoffen erfolgt mittels der aktivierten Essigsäure, die im Organismus eine zentrale Stellung im intermediären Stoffwechsel einnimmt $R\text{-}NH_2$ + Acetyl-CoA $\rightarrow$ R-NH-Acetyl + CoA. Nach GOVIER (1965) findet beim Kaninchen die Acetylierung der Sulfonamide im RES der Leber, der Milz und der Lungen statt. VAN WINKLE und CUTTING (1940) geben an, daß die hepatektomierte Katze noch die Fähigkeit besitzt, Sulfonamide zu acetylieren. Als Ort der extrahepatischen Acetylierung wird von den Autoren die Milz angenommen. Nach WATERLOW und PATRICK (1954) bestehen ähnliche Verhältnisse beim Menschen. DOST und GLADTKE (1969) hingegen glauben, daß die Acetylierung eine enzymatische Leistung der Leberzelle ist. EVANS (1963) hat beim Menschen einen genetischen Polymorphismus für die Acetylierung von Sulfonamiden in der Leber festgestellt, der dem Langsam- und Schnellausscheider beim Isoniacid gleicht.

Die Kopplung einer Substanz mit Glucuronsäure erfolgt im Organismus über die mit Uridindiphosphat aktivierte Glucuronsäure:

R-OH + UDP-Glucuronsäure $\longrightarrow$ R-O Glucuronid + UDP

Nach KARLSON (1966) erfolgt die Glucuronidierung unter Mitwirkung entsprechender Transaminasen in der Leber über oxydierte Uridindiphosphatglucose. Wie u.a. CARBONE und GRODSKY (1957) festgestellt haben, hat auch die Niere in geringem Maße die Fähigkeit, Glucuronide zu bilden. BECK und KIANI (1960) fanden eine relativ große Variationsbreite in der Bildung von Glucuroniden bei gesunden Menschen.

SDM, SMP und deren Metabolite werden in der Niere glomerulär filtriert, jedoch nur der nicht an Eiweiß gebundene Anteil. Die Glucuronid-Fraktion der Sulfonamide ist bedeutend geringer als die freie Verbindung an Eiweiß gebunden (RIEDER, 1961; HILDEBRANDT, 1965).

Nach Gabe von SMP werden im Urin von leber- und nierengesunden Patienten im Mittel über 5 Tage 74 % Acetyl-SMP, 14 % SMP und 12 % SMP-Glucuronid mit 2 unbekannten Metaboliten ausgeschieden. BÜNGER (1968) findet unter gering modifizierten Bedingungen im Urin 72 % Acetyl-SMP, 10 % unverändertes SMP und 18 % SMP-Glucuronid. Patienten mit Lebercirrhose scheiden im Mittel über 5 Tage mit 87 % signifikant mehr Acetyl-SMP aus. Die beiden anderen Fraktionen verringern sich dementsprechend gleichmäßig. Wegen der beträchtlichen Streuung der Werte läßt sich keine nähere Aussage über die relative Abnahme der Einzelfraktion treffen.

Auch die Metabolite des SDM im Urin zeigen eine deutliche Zunahme des Acetyl-SDM in der Gruppe der Kranken mit Lebercirrhose. Es finden sich in der Gruppe der leber- und nierengesunden Probanden 19 % Acetyl-SDM, 13 % SDM und 68 % SDM-Glucuronid. KRÜGER-THIEMER u. BÜNGER (1965a) haben unter anderen Bedingungen anteilmäßig 15 % Acetyl-SDM, 7 % SDM und 78 % SDM-Glucuronid gefunden. Die Patienten mit Lebercirrhose scheiden deutlich mehr Acetyl-SDM mit 29 % aus. Die anteilmäßige Zunahme geht beim SDM allein auf Kosten des SDM-Glucuronids (58 %), während das unveränderte SDM mit 13 % in beiden Gruppen gleich ist.

Daraus ließe sich folgern, daß bei Kranken mit Lebercirrhose die Glucuronidierung von Arzneimitteln vermindert sein kann, und statt der Glucuronidierung eine verstärkte Acetylierung erfolgt. Allerdings fällt auf, daß sowohl bei lebergesunden Probanden wie auch Kranken mit Lebercirrhose bei beiden untersuchten Langzeitsulfonamiden mit Abnahme der Sulfonamidkonzentration im Plasma der prozentuale Anteil an Acetyl-SDM bzw. Acetyl-SMP im Urin ansteigt, während der Anteil an der Glucuronid-Fraktion abnimmt. Dies ist möglicherweise auch bei der Deutung der ermittelten Ausscheidungsraten der Metabolite von SMP und SDM bei Lebercirrhose zu beachten, da hier die Plasmakonzentrationen auffallend rasch abfallen.

Das Maß der Bindung der Sulfonamide an Proteine ist einerseits bei der Exkretion durch die Nieren von Bedeutung, andererseits

ändert sich mit der Eiweißbindung die Substratmenge, die in die enzymatischen Umwandlungsprozesse eingeschleust werden kann. Dabei wird angenommen, daß genügend freie Enzymkonzentrationen in der Leber für den Arzneimittelumsatz zur Verfügung stehen. (KÜMMEL u. HILDEBRANDT, 1968; RENNER 1969)

Nach DAVIS (1943), SCHOLTAN (1963), BÜNGER (1968) u.a. ist die Eiweißbindung von Sulfonamiden eine reversible Bindung des Sulfonamids an Plasmaeiweißkörper, die zur Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen gebundenem und freiem Sulfonamid führt. Das Transporteiweiß für die Sulfonamide befindet sich in der Albuminfraktion des Plasmas. (BENNHOLD et al., 1950) nach KLOTZ und [illegible] (1946) erfolgt die Bindung der Anionen durch kationische [illegible]-Gruppen, die besonders durch Lysin zur Verfügung gestellt werden. Nach SCHOLTAN (1963) verfügt ein Albuminmolekül über mehrere bindende Stellen für Sulfonamide, die jedoch je nach der Struktur in unterschiedlicher Zahl zur Verfügung stehen. SCHOLTAN (1963) fand bei den meisten pathologischen Seren ein dem Normalserum entsprechendes Bindungsvermögen. Bei Seren von Kranken mit Neuritis, Myelom, Makroglobulinämie Waldenström, Lebercirrhose und Diabetes mellitus war die Bindungsfähigkeit stark herabgesetzt. SCHOLTAN (1961) nimmt an, daß dies auf einen verminderten Albumingehalt, eine unterschiedliche Aminosäurezusammensetzung oder einen Verdrängungseffekt durch andere Stoffe zurückzuführen ist.

Bei den von uns untersuchten Patienten war kein wesentlicher Unterschied der Serumalbuminkonzentrationen festzustellen, so daß die unterschiedlichen Befunde nicht durch eine Albuminverminderung erklärt werden können. Eine Korrelation zwischen dem Serumalbumingehalt und der EWZ der Sulfonamide ließ sich nicht feststellen.

Die geringe Bindungsfähigkeit des Serums für Sulfonamide bei Patienten mit Lebercirrhose erklärt SCHOLTAN (1963) durch Verdrängung des Sulfonamides aus seiner Bindung durch einen hohen Bilirubingehalt, da in vitro der Anteil an gebundenem Sulfonamid nach Zugabe von Bilirubin, Ölsäure und Hämoglobin ansteigt.

SCHOLTAN und GLOXHUBER (1966) finden nach Zusatz von 1 % getrockneter Galle eine Verdrängung des Bromsulfophtaleins und des Bilirubins aus deren Eiweißbindung. Auch DOST und GLADTKE (1969) weisen auf die Konkurrenz bei der Bindung an Albumine zwischen SMP und Bilirubin hin. SCHOLTAN (1961) findet bei Zugabe von 10 %-iger Bilirubinlösung zu einem Normalserum mit einer Konzentration von 10 mg % SMP eine Zunahme des ungebundenen SMP von 12 auf 34 %. ANTON (1961) hat an der Ratte eine Verdrängung der Sulfonamide aus ihrer Eiweißbindung bei verschiedenen Medikamenten beobachtet.

Bei den untersuchten Probanden unterschied sich der Serumbilirubingehalt zwischen der Gruppe der leber- und nierengesunden Patienten und der Gruppe der Kranken mit Lebercirrhose nur gering, so daß sich die unterschiedlichen HWZ der beiden Gruppen durch den Verdrängungseffekt nicht erklären lassen. Es ist auch zwischen dem Bilirubingehalt im Serum und der Halbwertszeit bei den einzelnen Probanden keine Wechselbeziehung festzustellen. So fand sich bei dem Patienten L.M. mit einem Bilirubingehalt im Serum von 43 mg % eine HWZ für SDM von 11 Stunden. Bei Patient M.D. mit einem Serumbilirubin von 3,9 mg % eine HWZ für SDM von 13 Stunden, hingegen bei dem Patienten L.S. mit einem Serumbilirubin von 0,6 mg % eine HWZ für SDM von 9 Stunden. Nach Abfall des Serumbilirubins auf 4,3 mg % war die HWZ für SDM bei dem Patienten L.M. lediglich auf 12 Stunden angestiegen.

Der weitaus größte Teil der Probanden hatte entweder kurz vor oder auch während der Untersuchungen Medikamente erhalten. Eine Verdrängung des SDM bzw. SMP und deren Metabolite aus ihrer Eiweißbindung ist daher nicht sicher auszuschließen (ANTON,1961). Wegen der geringen Zahl der Probanden und der Verschiedenartigkeit der Medikamente kann zu der Frage einer Beeinflussung der Elimination der untersuchten Sulfonamide durch andere Arzneimittel (REMMER u. HILDEBRANDT, 1968) nicht Stellung genommen werden.

Beim therapeutischen Einsatz von SDM und SMP bei Kranken mit Lebercirrhose sollte eine Modifikation des Dosierungsschemas wegen der größeren Streuung der HWZ der beiden Medikamente

und der verkürzten HWZ beim SDM erfolgen. Kann man auf die Chemotherapie mit SDM bzw. SMP bei Kranken mit Lebercirrhose nicht verzichten, so folgen wir der Empfehlung von DOST u. GLADTKE (1969), die Dosierung durch Bestimmung der Sulfonamidkonzentration im Plasma festzusetzen, da die Methodik des Sulfonamidnachweises im Plasma mit geringem Aufwand verbunden ist.

5. Zusammenfassung

Nach intravenöser Applikation von 20 mg/kg Körpergewicht Sulfadimethoxin (SDM, Madribon®) oder Sulfamethoxypyrazin (SMP, Kelfizin®, Longum®) wurden die Halbwertszeiten bei jeweils 8 leber- und nierengesunden Probanden und 9 bzw. 8 Kranken mit Lebercirrhose ermittelt. Die HWZ von SDM beträgt bei der Gruppe der lebergesunden Probanden 33 ± 7 Stunden (x ± s) Bei der Gruppe der Kranken mit Lebercirrhose ist die HWZ von SDM mit 20 ± 8 Stunden signifikant verkürzt. Die HWZ für SMP bei der Gruppe der lebergesunden Patienten wurde mit 60 ± 12 Stunden ermittelt, während die mittlere HWZ bei Kranken mit Lebercirrhose 74 ± 15 Stunden beträgt. Bei der großen Schwankungsbreite ist der Unterschied nicht signifikant.

Bei allen Gruppen nimmt der prozentuale Anteil der acetylierten Metabolite der beiden Langzeitsulfonamide im 24-Stundensammelurin mit abfallendem Blutspiegel zu, der glucuronidierte Metabolit nimmt dagegen ab. Im Urin von Kranken mit Lebercirrhose ist der Anteil an Acetyl-SDM bzw. Acetyl-SMP im Vergleich zu lebergesunden Probanden erhöht, das SDM-Glucuronid bzw. SMP-Glucuronid im Vergleich zu leber- und nierengesunden Probanden vermindert.

Bei der papierchromatographischen Auftrennung der Metabolite von SMP im Urin werden das Acetyl-SMP, SMP, SMP-Glucuronid und zwei bisher unbekannte Metabolite gefunden.

Für die Verabreichung von SDM bzw. SMP bei Kranken mit Lebercirrhose wird vorgeschlagen, die Dosis von der Plasmakonzentration abhängig zu machen.

6. Literaturverzeichnis

ANTON, A. H.
A drug-induced change in the distribution and renal excretion of sulfonamides.
J. Pharmacol. exp. Ther. 134 291-303 (1961).

BECK, K., u. B. KIANI
Zur Frage der Glucuronidbildung bei der funktionellen Hyperbilirubinämie unter Berücksichtigung der renalen Glucuronid-Clearance.
Klin. Wschr. 38 428-433 (1960).

BENNHOLD, H., H. OTT, M. WIESCH
Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper.
Dtsch. med. Wschr. 75 11-15 (1950).

BERLIN, H.
The Practical Evaluation of Kelfizin, a New Long-acting Sulfonamide.
3. Intern. Kongr. Chemother.
Verhdlg., Thieme-Verlag Stuttgart 1964.

BRATTON, A. C. and E. K. jr. MARSHALL
A new coupling component for sulfanilamide determination.
J. biol. Chem. 128 537-550 (1939).

BRODIE, B. B., J. J. BRUNS and M. WIENER
Metabolism of drugs in subjects with Leannec's cirrhosis.
Med. exp. (Basel) 1 290 (1959)

BÜNGER, P.
Sperimentazione clinica con Kelfizina a basso dosaggio.
Simposi su la Kelfizina.
Edizioni Minerva Medico 89-95 (1968).

CARBONE, J. V. and G. M. GRODSKY
Constitutional nonhemolytic hyperbilirubinemia in the rat: defect of bilirubin conjugation.
Proc. Soc. exp. Biol. 94 461-463 (1957).

DAVIS, B. D.
The binding of sulfonamide drugs by plasma proteins.
A factor in determining the distribution of drugs in the body.
J. clin. Invest. 22 753-762 (1943).

DOST, F. H.
Grundlagen der Pharmakokinetik.
Thieme-Verlag Stuttgart (1968)

DOST, F. H., E. GLADTKE
Pharmakokinetik des 2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazin beim Kind.
Arzn. Forsch. 19 1304-1307 (1969)

EVANS, D. A. P.
Pharmacogenetics
Amer. J. Med. 34 639-662 (1963)

FUNK, K. F.
Hinweise und praktische Erfahrungen bei der Bestimmung von Sulfonamiden in biologischem Material.
Die Pharmazie 22 241-246 (1967)

GOVIER, W. C.
Reticuloendothelial cells as the site of sulfonamide acetylation in the rabbit.
J. Pharmacol. exp. Ther. 150 305-308 (1965)

HILDEBRANDT, A.
Die beschleunigte Elimination von Sulfadimethoxin bei Hunden durch Phenobarbital.
Dissertation Tübingen (1965)

HOPPE-SEYLER / THIERFELDER
Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse.
10. Aufl., Bd. V, S. 183
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953)

KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
5. Aufl., S. 264-265, Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

KLOTZ, J. M. and WALKER, F. M.
The binding of some sulfonamides by bovine serum albumin.
J. amer. chem. Soc. 70 939-946 (1948)

KRÜGER-THIEMER, E., P. BÜNGER
Evaluation of the Risk of Crystalluria with Sulpha Drugs.
Exc. med. intern. congr. ser. 97 185-207 (1965 a)

KRÜGER-THIEMER, E., P. BÜNGER
The Role of the Therapeutic Regimen in Dosage Design.
Chemoth. 10 61-73 (1965 b)

KUNIN, C. M., A. J. GLAZKO and M. FINLAND
Persistance of antibiotics in blood of patients with acute renal failure.
II. Chloramphenicol and its metabolic products in the blood of patients with severe renal disease or hepatic cirrhosis.
J. clin. Invest. 38 1498-1508 (1959)

LAIDLAW, J., A. E. READ, S. SHERLOCK
Morphine tolerance in hepatic cirrhosis.
Gastroenterology 40 389-396 (1961)

MILLBURN, P., R. L. SMITH and R. T. WILLIAMS
Biliary Excretion of Foreign Compounds
Sulphonamid Drugs in the Rat.
Biochem. J. 105 1283-1287 (1967)

RIEDER , J.
Pharmakologisch interessante physikalisch-chemische Daten von 20 Sulfonamiden.
Vortrag 2. Internationales Symposium über Chemotherapie.
Neapel 1961

RIEDER, J.
Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin.
Fa. Hoffmann-La Roche 1959

RIEDER, J.
Zusatz Nr. 2 zur Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin.
Fa. Hoffmann-La Roche 1966

REMMER, H.
Die Entgiftungsfunktion der Leber.
In: H. A. KÜHN u. H. LIEHR: Aktuelle Hepatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1969 S. 98-108

REMMER, H. u. A. HILDEBRANDT
Zur Induzierbarkeit bei der Glucuronidsynthese beteiligter Enzyme.
In: BECK, K.: Ikterus
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1968 S. 19-27

SCHOLTAN, W.
Über die Eiweißbindung von Langzeitsulfonamiden.
Chemother. (Basel) 6 180-195 (1963)

SCHOLTAN, W.
Die Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums.
Arz. Forsch. 11 707-720 (1961)

SCHOLTAN, W., C. GLOXHUBER
Die Eiweißbindung von Bilirubin und Bromsulfthalein.
Arzn. Forsch. 16 520 (1966)

SERENI, F., C. PERLETTI, E. MARUBINI
Pharmacokinetic studies with a long-acting sulfonamide in subjects of different ages. A modern approach to drug dosage problems in developmental phamacology.
Pediat. Res. 2 29-37 (1968)

SESSIONS, J. T., H. P. MINKEL, J. C. BULLARD and F. J. INGELFINGER
Effect of barbiturates in patients with liver disease.
J. Clin. Invest. 33 1116-1127 (1954)

VAN WINKLE, W. and W. C. CUTTING
Acetylation of sulfonamide and sulfapyridine in cat.
J. Pharmacol. 69 40-44 (1940)

WATERLOW, J. C. and S. J. PATRICK
Enzyme activity in fatty levers in human infants.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 57 750-763 (1954)

Lebenslauf

Am 9. November 1940 wurde ich, Ludwig v. Berger, als 4. von 5 Kindern des 1945 gefallenen Seeoffiziers George Ritter und Edler Herr v. Berger und seiner Ehefrau Berta, geborene v. der Wense, in Berlin-Nikolassee geboren.

Von 1946 bis 1961 besuchte ich die Schulen in Hahnenklee-Bockswiese, Clausthal-Zellerfeld und Göttingen. 1961 legte ich am Felix-Klein-Gymnasium in Göttingen die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung der Wehrpflicht bei der Bundesmarine studierte ich an den Universitäten Münster, Kiel, Wien und Tübingen, wo ich am 31. Juli 1969 das Staatsexamen beendete.

Am 4. Dezember 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt.